UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1957 - N° 151

DE L'INSULINO-RESISTANCE INTERFERENCES AVEC CERTAINS SYNDROMES ENDOCRINIENS

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 31 Juillet 1957

PAR

Jean BREUIL

École Santé Navale

né le 13 septembre 1932 à Paris

Examinateurs de la Thèse : MM. R. DE GRAILLY, professeur, président. — J. LENG-LEVY, agrégé — J. DUHAMEL, » — M. BLANC, » — Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE Ch. GAUDY & FILS
83, cours de l'Argonne

1957

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1957 - N° 151

DE L'INSULINO-RESISTANCE INTERFERENCES AVEC CERTAINS SYNDROMES ENDOCRINIENS

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 31 Juillet 1957

PAR

Jean BREUIL

École Santé Navale

né le 13 septembre 1932 à Paris

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Examinateurs de la Thèse

MM. R. DE GRAILLY, professeur, président.
J. LENG-LEVY, agrégé
J. DUHAMEL, »
M. BLANC, »

Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE Ch. GAUDY & FILS
83, cours de l'Argonne

1957

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIE, CHELLE, G. PORTMANN.
DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR** : M. TAYEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, BEAUVIEUX, CREYX. MAURIAC, BONNIN, GOLSE.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DE GRAILLY, BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN, MASSÉ
Clinique d'accouchements	M. RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	LEGER
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	MASQUELIER
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Carcinologie	LACHAPÈLE

	MM.
Clinique ophtalmologique	BESSIÈRE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine et hygiène tropicales et Clinique des maladies exotiques	MORETTI
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY
Immunologie (T. P.)	R. PAUTRIZEL
Physique pharmaceutique (T. P.)	P. BLANQUET
Bacteriologie (T. P.)	C. MOUSTARDIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. DESPONS (Oto rhino-laryngologie), M. LAUMONIER (Médecine opératoire).

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

	MM.
Anatomie pathologique	N.
Anatomie	RIGAUD, CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE, ROMAIN
Pharmacie (2e Section)	QUILICHINI
Histologie	R. STOLL

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES AGREGE :

MM. J. MARQUEVIELLE (Biochimie médicale) ; J. BIRABEN (Anatomie pathologique)

AGREGES EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN, LENG-LÉVY, LAVIGNOLLE, MARTIN DUPONT, DAVID-CHAUSSÉ, J. RIVIÈRE
Chirurgie générale	CHAVANNAZ, VILLAR, TINGAUD, DEPAULIS, DARMAILLACQ

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE, FAUGÈRE
Ophtalmologie	CORCELLE
Oto-rhino laryngologie	M. PORTMANN
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo phtisiologie	FRÉOUR

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE, FAUGÈRE
Puériculture	VERGER, PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	NIVET
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR, CHAVANNAZ, TINGAUD, LAPORTE

	MM.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	Mme LINQUETTE
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'ÉPÉE
Séméiologie médicale	RIVIÈRE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Bactériologie	DULONG DE ROSNAY
Oto-rhino laryngologie	DESPONS
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN, LENG-LÉVY, LAVIGNOLLE

Le Secrétaire principal de la Faculté : André GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A NOTRE FEMME

A NOS PARENTS

A NOTRE FAMILLE

A NOS AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543917_0036

A NOS SUPERIEURS

Monsieur le Médecin Général de 2e Classe LAHILLONNE

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et de la France d'Outre-Mer,
Médecin des Hôpitaux maritimes,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre 1939-1945,
Officier du Mérite Maritime,

Monsieur le Médecin en chef de 1re Classe CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et de la France d'Outre-Mer,
Spécialiste des Hôpitaux maritimes,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre 1939-1945,

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Docteur M. BLANC
Agrégé de Neuropsychiatrie,
Médecin des Hôpitaux,
Directeur d'études de la Section de Psychopathologie
(Institut de Psychologie),

Monsieur le Docteur J. DUHAMEL
Maître de Conférences agrégé de Physique médicale,
Ancien élève de l'Ecole Polytechnique,

Monsieur le Docteur J. LENG-LEVY
Agrégé de Médecine générale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Ordre de la Libération,
King's Medal for Courage in the Cause of Freedom,
Chevalier des Palmes académiques,

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DE GRAILLY
Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Membre correspondant
de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,
Médecin de la Fondation Bergonié
(Centre anti-cancéreux),
Chevalier de la Légion d'honneur,
Chevalier de l'Ordre de la Santé publique,
Officier des Palmes académiques,
Chevalier du Mérite militaire.

En remerciement de nous avoir confié ce sujet.

Qu'il trouve ici l'expression de nos sentiments respectueux et dévoués

INTRODUCTION

Après la découverte de l'insuline, isolée du pancréas par BANTING et BEST en 1922, le problème du traitement du diabète semblait résolu. Dans l'ensemble, l'insulinothérapie avait rempli toutes les espérances. Cependant, on remarqua vite qu'il existait des cas dans lesquels l'insuline n'agissait pas, et parmi ceux-ci le diabète associé à certains syndromes endocriniens.

C'est de ce problème que nous traiterons. Voici le plan que nous proposons : d'abord, nous ferons la relation de deux observations du Service de M. le professeur DE GRAILLY qui motivent cette étude ; puis, un rappel des grandes lignes du métabolisme glucidique, de sa régulation et du diabète ; ensuite, il sera question de l'insulinorésistance en général ; et finalement, nous envisagerons successivement l'insulinorésistance des diabètes hypophysaires, stéroïdiens et thyroïdiens.

OBSERVATIONS

PREMIERE OBSERVATION

Diabète hypophysaire avec acromégalie et hirsutisme.

Mme E... (Marie-Jeanne), 62 ans, sans profession. Entrée le 25 avril 1956, sortie le 18 mai 1956.

Histoire de la maladie.

La malade est envoyée dans le service par le docteur P..., pour nausées, diarrhée, survenant au cours de l'évolution d'un diabète hypophysaire commun.

Il y a trois ans, apparition de soif et d'un prurit vulvaire. Son médecin institue un régime à la suite duquel les troubles disparaissent mais reparaissent quelques mois après.

L'an dernier (en 1955) apparaît une dyspnée le matin au réveil et à l'effort avec œdème des membres inférieurs. La malade consulte le docteur P... qui, constatant un diabète, tente un traitement mais, devant les conditions de vie défectueuses de la malade, conseille l'hospitalisation. Entre en juin 1955 dans le service de M. le professeur CREYX. Elle présente un diabète dont :

— La glycosurie est aux environs de 80 g par litre,

— La glycémie : 2,08 g par litre,

— La réserve alcaline : 60 volumes.

Le diabète est associé à une acromégalie importante.

Le régime ne donne aucune amélioration ; on propose un traitement chirurgical ou une radiothérapie ; mais la malade refuse et repart chez elle avec un simple traitement au Frénantol.

Antécédents.

Réglée à 13 ans.

Non mariée, pas d'enfant.

A partir de l'âge de 35 ans, constate un accroissement de volume des pieds et des mains qui l'oblige à changer de pointure de gants et de chaussures.

Disparition des règles à 36ans.

Progressivement, accroissement de volume du nez, de la bouche, de la face, cet état persiste et s'accentue jusqu'à maintenant.

A signaler : une syphilis contractée à l'âge 17 ans (1911), traitée et négativée à Toulouse. Sérologie à nouveau positive en 1920, traitée à Bordeaux.

Examen à son entrée le 25 avril 1956.

Inspection :

— Aspect acromégaloïde typique ;

— Visage élargi dans son ensemble ;

— Nez volumineux et proéminent, élargi à la base ;

— Lèvres épaisses ;

— Bouche large ;

— Langue grosse et épaisse ;

— Menton proéminent ;

— La voix est grave et masculine ;

— Les mains sont larges, les doigts épais et longs, la peau est rugueuse ;

— Les pieds sont gros (la malade dit avoir eu pour pointure de chaussures 35 autrefois, alors que maintenant elle chausse du 40) ;

— Le thorax est court et large, le sternum est saillant en avant, la colonne dorsale est incurvée en légère cyphose.

— De plus, on note une pilosité marquée au menton, aux avant-bras, aux jambes, au pubis (où la limite supérieure atteint presque l'ombilic).

Appareil cardiovasculaire :

— Percussion : élargissement de l'aire de matité cardiaque dans tous ses diamètres.

— Auscultation : les bruits du cœur sont sourds mais réguliers.

— Le pouls est à 85.

— La tension artérielle : 18-9.

Appareil pulmonaire :

— A l'auscultation : présence de quelques râles sibilants aux deux bases.

Appareil digestif :

—La langue est rose et épaisse.

— Le foie est augmenté de volume : il dépasse de deux travers de doigt le rebord costal.

Système nerveux : R.A.S.

L'examen ne montre rien d'anormal.

Appareil splénoganglionnaire : R.A.S.

Les autres appareils : R.A.S.

Examens complémentaires.

Les urines :

— Volume en 24 heures : 1.250 cc.

— Albumine : 0,30 ‰.

— Glucose : 55 ‰.

— Acétone : traces.

Le sang :

— Urée : 0,50.

— B.W. négatif.

— Glucose : 2 g ‰.

— Réserve alcaline : 67 volumes.

— Chlorémie totale : 2,60 ‰.

— Calcémie : 90 mg par litre.

— Phosphore sérique minéral : 35 mg par litre ; sérique total : 130 mg par litre.

— Sodium : 3,59 g par litre.

— Potassium : 0,158 g par litre.

La numération formule :

— Hématies : 4.400.000 ;

— Leucocytes : 5.200 ; polyneutro, 73 % ; éosino, 2 % ; baso, 0 % ; monocytes, 7 % ; lymphocytes, 18 %.

L'examen ophtalmologique ne montre pas de lésions de rétinite diabétique ; pas d'altération du champ visuel.

Le dosage des 17 cétostéroïdes : 17,5 mg en vingt-quatre heures.

Le métabolisme basal : + 42 %.

La radiographie de la selle turcique montre une importante augmentation de volume avec refoulement des parois supérieures du sinus sphénoïdal ainsi que des clinoïdes postérieures.

La radiographie du thorax montre : un aspect de sclérose pulmonaire discrète avec stase des deux bases ; élargissement de l'ombre cardiaque ; une opacité droite du médiastin supérieur qui paraît être d'origine vasculaire.

Un rétropneumopéritoine ne montre pas de modification des régions surrénales, mais résultat sans valeur en raison de la technique défectueuse.

On pratique une épreuve d'hyperglycémie et une épreuve d'hypoglycémie provoquée.

La malade est mise en traitement avec régime et cycladiène 5 (2 comprimés par jour), ce qui ne donne pas de modification du diabète.

On essaie l'Insuline (30 unités-retard par jour). Cela ne donne pas non plus de modification (la glycosurie reste à 78 ‰).

On propose une radiothérapie hypophysaire que la malade refuse.

La malade quitte le service le 18 mai 1956. Sa dernière analyse d'urine montrait une glycosurie à 48 ‰.

DEUXIEME OBSERVATION

Syndrome d'Achard et Thiers.

Il s'agit d'une femme de 75 ans. Entrée en janvier 1950 à l'hôpital Saint-André, en état de coma acidosique et présentant une gangrène de la jambe.

Il s'agit d'un syndrome d'Achard et Thiers, c'est-à-dire qu'à un syndrome de Gallais s'associe un diabète (diabète des femmes à barbe). Le visage est masculin, la barbe considérable. La glycémie est à 4 ou 5 g ; la réserve alcaline effondrée (moins de 20 volumes). Acétonémie.

Malgré un traitement à dose considérable d'insuline (des centaines d'unité), la mort survient en moins de quarante-huit heures sans avoir pu faire cesser le coma.

L'autopsie pratiquée quatorze heures après la mort montre une adénomatose diffuse des deux corticosurrénales. La médullaire est également, mais moins, hypertrophiée.

NOTIONS PRELIMINAIRES

A L'ETUDE DE L'INSULINORESISTANCE

Avant d'envisager l'insulinorésistance, nous rappellerons les grands traits du métabolisme des glucides, de sa régulation, et de ses conséquences sur la conception actuelle du diabète.

Métabolisme des glucides.

Pour des commodités d'exposition, on divise classiquement le métabolisme des glucides en deux phases : l'anabolisme et le catabolisme.

L'anabolisme des glucides se divise lui-même en origine exogène et en origine endogène.

L'origine exogène des glucides est de beaucoup la plus importante dans les conditions physiologiques normales. Les glucides alimentaires sont surtout d'origine végétale. Leur transformation en substances absorbables, c'est-à-dire en oses, se fait grâce aux sucs digestifs. Les holosides et les hétérosides sont disloqués. Les amylases salivaire et pancréatique transforment l'amidon et les dextrines en maltose ; puis le suc intestinal par sa maltase, transforme le maltose en glucose ; par son invertine, le saccharose en glucose et en fructose ; et par sa lactase, le lactose en glucose et galactose. Il est à remarquer que les sucs digestifs de l'homme n'attaquent pas la cellulose.

Dans l'intestin grêle, les glucides ne comportant pratiquement plus que des hexoses sont absorbés, grâce à un phénomène de phosphorylation dont la vitesse variable explique que le glucose et le galactose passent plus rapidement que le fructose et les pentoses.

Les oses gagnent le foie par la veine porte et sont transformés en glycogène.

Si l'origine exogène des glucides est la plus importante normalement, l'origine endogène devient prépondérante dans certains états pathologiques comme le diabète et l'inanition.

Ces glucides peuvent provenir de sources diverses : les protides, les lipides et l'acide lactique.

En ce qui concerne la formation de glucide à partir des protides, on sait qu'il existe un groupe d'acides aminés ayant un catabolisme spécial : ce sont les acides aminés glycoformateurs. Ils comprennent, d'une part, le glycocolle, la sérine, l'alanine, la valine, la thréonine et l'acide aspartique, passant par le stade d'acide pyruvique, et d'autre part l'acide glutamique, la proline et, peut-être aussi, la lysine et l'histidine pouvant passer par le stade d'acide alpha-céto-glutarique, intervenant dans le cycle de Krebs, puis d'acide oxalo-acétique, pour, finalement, donner également de l'acide pyruvique. On voit donc que certains acides aminés peuvent donner des glucides en passant par l'acide pyruvique. Cette source glycoformatrice est importante : on a prouvé que 100 grammes de protéines pouvaient donner 55 grammes de glucose. L'organisme, au cours de l'assimilation, désamine tous les acides aminés et il en retire tout le glucose susceptible d'être donné.

Si la formation de glucides à partir de protides est admise, la transformation des lipides en glucides est plus controversée. S'il est exact que ce processus est faible dans les conditions

normales, il est, par contre, important dans des conditions extraphysiologiques qui sont, là aussi, le diabète et l'inanition.

Les acides gras, par le mécanisme de la bêta-oxydation sont réduits à l'état de chaînons dicarbonés qui peuvent donner du glucose en remontant la série des dégradations glucidiques.

Une troisième source endogène de glucides est fournie par l'acide lactique. La contraction musculaire génératrice d'acide lactique fournit du glycogène de récupération. L'acide lactique, dans sa plus grande partie, est entrainé par le sang jusqu'au foie où il est transformé en glycogène. Le reste est éliminé par l'urine et la sueur.

Donc, les glucides peuvent provenir de nombreuses sources- en particulier les protides, les lipides et l'acide lactique. Inversement les glucides peuvent se transformer en de nombreuses substances ; là aussi, protides, lipides et acide lactique, mais de plus en énergie.

Tout d'abord, le catabolisme des oses en général peut aboutir à la synthèse de certains acides aminés, par le mécanisme complexe de la transamination. Cependant, il est des acides aminés dont l'organisme ne peut faire la synthèse, ou dont la synthèse est trop faible. Ceux-ci doivent être fournis par l'alimentation. Ce sont les acides aminés indispensables (leucine, isoleucine, lysine, méthionine, phényl-alanine, tryptophane, thréonine et valine).

Lorsqu'il existe un excès de glucides non utilisés apportés par une alimentation trop abondante, les réserves de glycogène étant à leur maximum, il s'effectue un stockage sous forme de lipides qui se déposent dans le tissu cellulaire sous-cutané et autour des viscères. Ceci est expliqué par la chimie : le chaînon dicarboné résultant du catabolisme des glucides peut, en effet, aboutir à la synthèse des stérols et des acides gras.

Le glucose et le glycogène sont le matériel énergétique préférentiel de l'organisme ; leur dégradation est bien connue. La molécule glucidique passe par le stade d'acide pyruvique, puis de chaînon dicarboné. Outre les synthèses déjà envisagées des lipides, ce corps dicarboné peut être brûlé par les tissus (surtout musculaires et nerveux), dans le cycle de Krebs et libérer de l'énergie en donnant du gaz carbonique et de l'eau. Si l'apport d'oxygène nécessaire à cette combustion est insuffisant, il y a alors formation d'acide lactique en plus ou moins grande quantité.

Toutes ces voies de la dégradation du glucose (formation de lipides, de protides, d'acide lactique, d'énergie par combustion dans le cycle de Krebs) ainsi que la transformation du glucose en glycogène passent par un stade commun : l'ester de Robison ou glucose-6-phosphate. Cette première phase du catabolisme du glucose implique un processus de phosphorylation et est catalysée par une diastase : l'hexokinase. C'est au niveau de cette réaction, par un mécanisme d'inhibition ou d'excitation de l'hexokinase qu'interviendraient les hormones de la glycorégulation que nous allons envisager maintenant.

Glycorégulation.

La régulation de la glycémie est surtout une régulation humorale, le système nerveux végétatif n'intervenant que dans des conditions très particulières.

Schématiquement, la régulation humorale résulte de l'intervention de deux systèmes opposés : l'un hypoglycémiant, l'insuline ; l'autre hyperglycémiant constitué par la surrénale, l'hypophyse et la thyroïde.

Nous envisagerons successivement ces facteurs en commençant par le système hyperglycémiant.

L'hypophyse agit surtout par son hormone diabétogène. On a montré que cette hormone agissait en inhibant l'hexokinase, diastase permettant la première phase de la dégradation du glucose. L'hypophyse renforce son action due à l'hormone diabétogène par ses stimulines : corticostimuline et thyréostimuline. De plus, l'hormone somatotrope exciterait la sécrétion de Glucagon, autre facteur hormonal hyperglycémiant, sécrété par les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas.

La surrénale agit dans le sens de l'hyperglycémie, à la fois par sa partie médullaire sécrétant l'adrénaline, et par sa partie corticale sécrétant les hormones glycocorticoïdes dont le type est la cortisone. L'adrénaline n'agit que transitoirement sous l'action d'une excitation nerveuse. Au contraire, les glycocorticoïdes, sous la dépendance de la corticostimuline hypophysaire, ont une action beaucoup plus durable. Ils inhiberaient également l'hexokinase.

La thyroïde, elle, a une action moins nette que les deux glandes précédentes. Son action globale hyperglycémiante résulte, en fait, de l'antagonisme entre son action hypoglycémiante due à la stimulation des combustions cellulaires, et son action hyperglycémiante par excitation de la sécrétion d'adrénaline.

On a signalé une hormone pancréatique hyperglycémiante, le glucagon. Ce facteur hyperglycémiant et glycogénolytique isolé en 1930 par BURGER, est sécrété par les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas, comme l'a montré DE DUVE en détruisant électivement ces cellules par le chlorure de Cobalt. Les cellules bêta sécrétant l'insuline sont détruites par l'alloxane. Le Glucagon ou facteur HG a une sécrétion excitée par la somathormone hypophysaire. STAUB, en 1953, l'isola sans forme de cristaux. Son action, montrée par KIRTLEY, en 1953, est de résynthétiser le glucose aux dépens du glycogène. Les expériences de circulations croisées sont assez démonstratives (BORNSTEIN et REID ; FOA et MAGID, 1953).

Si le système hyperglycémiant est constitué de plusieurs facteurs, le système hypoglycémiant, lui, n'en comporte qu'un seul : l'insuline.

En 1877, LANCEREAUX montrait qu'il y avait des lésions pancréatiques dans certains diabètes humains. Presque simultanément, von MEHRING et MINKOWSKI en 1889, et HEDON en 1890, montraient que l'ablation du pancréas entraînait un diabète. En 1891, MINKOWSKI et HEDON, par des expériences de greffes de pancréas, établissaient le rôle de la sécrétion interne de la glande. En 1898, LAGUESSE localisait cette zone sécrétante dans les îlots de Langerhans. En 1909, MEYER, pour cette raison, l'appelle insuline. Son isolement fut particulièrement difficile car, dans les extraits d'organe, la trypsine, sécrétion externe du pancréas, digère l'insuline. Elle ne fut obtenue qu'en 1922 par BANTING et BEST.

On ne connaît pas exactement la formule chimique de l'insuline. On sait seulement que c'est un polypeptide soufré, contenant 15 % d'azote et 3 % de soufre. Elle contiendrait, en particulier, de la cystine, de l'acide glutamique, de la leucine, de la tyrosine et de l'histidine. Son poids moléculaire est de 35 000 environ.

Son activité se mesure en « unités cliniques ». L'unité clinique étant égale au tiers de l' « unité biologique », d'abord utilisée, mais abandonnée car s'étant révélée trop forte. Cette « unité biologique » est la quantité d'insuline nécessaire pour abaisser la glycémie d'un lapin normal pesant deux kilogrammes, à jeun depuis vingt-quatre heures, à un taux provoquant en quatre ou cinq heures l'apparition de convulsions hypoglycémiques (soit environ 0,45 g ‰). Un milligramme d'insuline cristallisée équivaut à 22 unités cliniques.

On utilise nécessairement l'insuline sous forme injectable, car elle est détruite par les sucs digestifs protéolytiques. Son

action étant assez brève (huit heures environ), on a cherché et découvert des insulines-retard qui peuvent agir jusqu'à vingt-quatre heures, en particulier en adjoignant à l'insuline une protamine extraite de la laitance de saumon et des sels de zinc.

Le mode d'action de l'insuline est imparfaitement connu, donc discuté. Cependant, il semblerait qu'elle agisse également sur l'hexokinase, en contrecarrant l'effet inhibiteur de l'hypophyse antérieure et de la corticosurrénale sur cette diastase. Quoi qu'il en soit, son action s'exerce sur le foie, le muscle, le système lacunaire et la consommation tissulaire, et cette action est bien connue. Nous passerons en revue chacun de ces éléments.

L'insuline agit sur le foie en favorisant la transformation du glucose en glycogène et la fixation de ce dernier dans la glande hépatique. La preuve en est fournie par la disparition rapide et importante du glycogène chez les animaux dépancréatisés et sa reformation sous l'influence de l'insuline.

L'insuline freine la néoglycogenèse, c'est-à-dire la transformation des protides et des lipides en glucose.

Au niveau du muscle, l'insuline favorise la transformation du glucose sanguin en glycogène musculaire.

Au niveau des tissus, l'insuline augmente l'utilisation du glucose. Des expériences ont montré que la consommation de glucose par les tissus est proportionnelle à la quantité d'insuline circulante.

De plus, l'insuline activerait le stockage provisoire du glucose en excès dans les espaces lacunaires.

Si l'on admet l'action activante de l'insuline sur l'hexokinase, tous ces faits s'interprètent aisément : le premier temps

de la phosphorylation du glucose donnant l'ester de Robison ou glucose-6-phosphate est accéléré par l'insuline ; toutes les réactions de catabolisme du glucose, passant par ce stade commun, le sont également ; il y a transformation accrue du glucose en glycogène tant au niveau du foie qu'au niveau du muscle ; sa combustion tissulaire, grâce au cycle de Krebs, est activée ; l'utilisation du glucose est accrue et il y a baisse de la glycémie ; l'organisme n'a donc pas à faire appel à la suppléance des lipides et des protides, la néoglycogenèse est diminuée.

L'absorption intestinale et la résorption tubulaire des oses dépendraient également d'un processus de phosphorylation et seraient influencés par l'insuline.

La mise en jeu des mécanismes régulateurs de la glycémie est déclenchée par le taux même de la glycémie.

Ce système humoral régulateur n'est pas le seul, il existe un système de régulation nerveuse. Lors de variations brusques de la glycémie, il y a excitation du centre nerveux régulateur hypothalamique. Celui-ci commande les centres bulbaires insulino et adrénalino-sécréteurs qui agissent par la voie des pneumogastriques et des splanchniques respectivement sur le pancréas et la médullosurrénale.

Quoi qu'il en soit de cette régulation nerveuse, elle n'est qu'exceptionnelle et la régulation humorale reste primordiale.

En conclusion, la glycorégulation se fait surtout par voie humorale. Elle dépend de deux systèmes antagonistes, agissant sur le même point du catabolisme du glucose : l'hexokinase, diastase catalysant la phosphorylation du glucose en ester glucose-6-phosphate ou ester de Robison. Le premier système inhibant comprend l'hormone diabétogène, les glycocorticoïdes, la thyroxine, l'adrénaline et le glucagon ; le second système à pouvoir activant ne comprend que l'insuline.

La glycémie dépend de l'équilibre de ces deux systèmes. Nous concevons donc qu'il pourra y avoir diabète quand il y aura trouble d'un de ces facteurs : déficience pancréatique, tumeur hypophysaire, surrénalienne ou thyroïdienne.

Le diabète.

Pourtant, dans la majorité des cas de diabète, il est difficile d'incriminer l'atteinte de telle glande plutôt que de telle autre. L'autopsie est le plus souvent muette ou peu caractéristique et variable. L'origine du diabète banal est donc très discutée. Faute de preuves suffisantes, on ne peut que formuler des hypothèses : origine pancréatique, hypophysaire, surrénale, hépatique, traumatique, etc.

Mais, si dans la plupart des diabètes la cause est inconnue, dans certains d'entre eux la relation avec des troubles endocriniens caractéristiques fait incriminer à coup sûr la glande responsable : l'hypophyse, dans le diabète des acromégales et celui plus rare du gigantisme ; la surrénale dans un syndrome de Cushing avec diabète ou dans un syndrome d'Achard et Thiers ; la thyroïde dans une maladie de Basedow, un adénome toxique ou un goître basedowifié.

Le fait remarquable de ces diabètes endocriniens est d'être souvent insulinorésistants.

Avant d'aller plus loin, nous allons définir ce qu'il faille entendre par « insulinorésistance ».

GENERALITES SUR L'INSULINORESISTANCE

Dans ce chapitre traitant de l'insulinorésistance en général, nous passerons successivement en revue les limites, les définitions proposées et les étiologies de l'insulinorésistance, en s'attachant particulièrement aux origines non endocriniennes, nous réservant les diabètes endocriniens pour les chapitres suivants.

Limites de l'insulinorésistance.

Définir l'insulinorésistance comme étant simplement l'échec total ou partiel du traitement insulinique, laisse une bien trop large part l'appréciation personnelle. Il importe donc, avant d'étiqueter un diabète « insulinorésistant », de définir exactement les critères requis, et d'éliminer des cas qui ne sont manifestement pas des insulinorésistances.

De nombreux auteurs, depuis longtemps, mettent en garde contre une dénomination abusive. C'est ainsi que Boulin, en 1936, déclarait qu'il fallait se méfier de ne pas étendre exagérément le domaine, et qu'il fallait se garder de parler d'insulinorésistance toutes les fois que l'on n'obtenait pas de l'insuline les effets miraculeux que souvent l'on escompte. Plus récemment, Derot rappelait encore que la véritable insulinorésistance est aussi rare que la pseudo-insulinorésistance est fréquente, et que c'est trop facilement que l'on met en cause l'inefficacité de l'insuline.

D'après ces auteurs, ces cas de pseudo-insulinorésistance résulteraient le plus souvent de trois causes :

1° Soit d'une *erreur de régime*. Le régime est mal suivi, mal équilibré, mais surtout surabondant ; en particulier, abus de pommes de terre non pesées.

2° Soit d'une *insuffisance de doses d'insuline*. Cette éventualité, fréquente jadis, est plus rare aujourd'hui où le cas contraire est le plus souvent rencontré.

3° Soit enfin d'une *lipodystrophie cutanée*, assez rare avec les insulines françaises (1 cas sur 20, selon DEROT). HAMPTON, récemment (1956), en rapprocherait des causes de mauvaise absorption comme les troubles circulatoires, dus à un choc par exemple, et les troubles cardiaques congestifs avec œdème.

Ces cas assez fréquents de fausses insulinorésistances écartés, il n'en reste pas moins des cas où l'on ne décèle aucune de ces causes : on parle alors d'insulinorésistance.

Définition de l'insulinorésistance.

Il semble qu'on se trouve en présence de deux systèmes de définition de l'insulinorésistance : l'une étant clinique, l'autre étant la mise en évidence par des épreuves fonctionnelles de la sensibilité à l'insuline.

1° *Définition clinique de MARTIN* (1941).

Selon MARTIN est considéré comme insulinorésistant, tout diabétique dont la dose d'insuline journalière nécessaire à l'équilibré, dépasse 200 unités cliniques.

Cette définition se basait sur la présomption que 200 unités par jour était l'insuline requise par un homme pancréatectomisé. Cependant, il est maintenant bien connu que le besoin

en insuline après pancréatectomie totale est seulement de 26 à 50 unités par jour. Cependant, cette définition est généralement acceptée outre-Atlantique, et ce fut le critère employé par DAVIDSON et EDDLEMAN dans une revue du sujet en 1950, et par HAMPTON et HUNT en 1956.

Cette définition, malgré son manque de finesse, présente néanmoins la qualité d'être facilement applicable aux cas cliniques habituels.

2° *Définitions basées sur des épreuves fonctionnelles.*

Nous en citerons deux : l'épreuve d'hypoglycémie provoquée et l'épreuve insuline-glucose.

a) *Epreuve d'hypoglycémie provoquée.* — SENDRAIL-THAYSSEN : on injecte 12 unités cliniques d'insuline intraveineuse chez le sujet à jeun. Cette injection entraîne une chute de la glycémie maximum au bout d'une demi-heure. Le retour à la normale s'effectue en une ou deux heures. L'aire de la courbe d'hypoglycémie mesurerait la sensibilité du sujet à l'insuline. Selon les auteurs, dans le diabète pancréatique, insulinosensible, l'aire est plus grande : réaction plus intense et plus prolongée. On en différencierait les diabètes non pancréatiques, insulinorésistants, qui ne présenteraient pas cette augmentation de l'aire d'hypoglycémie.

BOULIN préconise une épreuve analogue. En principe, il y a, selon lui, insulinorésistance quand l'abaissement maximum de la glycémie, d'un sujet à jeun, par injection intraveineuse de 12 unités d'insuline, est très inférieure à 49 %.

b) *Epreuve insuline-glucose.* — L'épreuve insuline-glucose est un perfectionnement de la précédente. Elle a été proposée

par HIMSWORTH et reprise en France par RAMBERT et BOULIN. Elle a fait l'objet de la thèse de PECH, en 1955, qui rapporte 150 observations de diabétiques où elle fut pratiquée.

Le principe est d'étudier l'effet simultané de l'hyperglycémie due à une ingestion de glucose et l'hypoglycémie due à une injection d'insuline.

Le test d'HIMSWORTH est le résultat de deux épreuves classiques : l'épreuve d'hyperglycémie provoquée pratiquée la première fois par BAUDOUIN, les doses de glucose ayant été déterminées après de longs tâtonnements et rapportés au poids du corps par GRAHAM et LABBÉ ; et l'hypoglycémie due à l'insuline, dont CSEPAÏ et ERNST ont calculé qu'il en fallait un quinzième d'unité par kilogramme de poids corporel.

La technique consiste à injecter simultanément après calcul de la surface corporelle : 5 unités d'insuline par mètre carré, intraveineuse, et 30 grammes de glucose par mètre carré, en ingestion après dilution dans 200 centimètres cubes d'eau.

On évalue la glycémie avant épreuve, puis on pratique six glycémies de dix minutes en dix minutes.

Les résultats sont les suivants : chez le sujet normal, la courbe serait sensiblement une horizontale, en partant en abcisse la glycémie et en ordonnée le temps ; chez le diabétique, HIMSWORTH distingue le type insulinosensible où la courbe est alors en forme de cuvette profonde (prédominance de l'hypoglycémie) et le type insulino-insensible où la courbe monte rapidement (prédominance de l'hyperglycémie).

Le gros inconvénient de l'évaluation de la sensibilité à l'insuline par ces méthodes réside dans la minutie de la préparation du malade, la multiplicité des dosages de la glycémie

en cours d'épreuve, et pour le test d'Himsworth, la difficulté de la détermination des doses d'insuline et de glucose qui se rapportent à la surface corporelle.

Par contre, la supériorité sur les constatations cliniques est manifeste selon PECH : il conditionne l'indication d'une insulinothérapie ou d'une action sur la source extrapancréatique de l'hyperglycémie, et il en reste le seul contrôle objectif et fidèle ; de plus, il présente un certain intérêt doctrinal, car seul il permet d'affirmer auquel des deux processus hyperglycémiants appartient le diabète étudié : carence en insuline ou inefficacité de l'insuline.

L'insulinorésistance étant définie, examinons ses différents aspects :

Différentes formes d'insulinorésistance.

Avec HAMPTON et HUNT nous pouvons considérer que les cas d'insulinorésistance tombent dans deux groupes cliniques généraux : un type prolongé dans lequel la résistance dure des semaines et même des années, et un type temporaire qui dure quelques jours. Les cas prolongés étant pour DAVIDSON et EDDLEMAN les « vrais » cas de resistance vraisemblablement dus à des anticorps circulants ou fixés par les tissus ou à l'insulinase. Les types temporaires seraient le plus souvent liés à une acidose diabétique ou à une infection. Ces auteurs citent cinquante cas d'insulinorésistance prolongée en 1950. Le plus long cas semble être celui rapporté par SMELO d'un jeune diabétique à qui on a injecté, pendant plus de quatre ans, 850 unités d'insuline par jour.

Différente de cette classification basée sur la durée, est la classification proposée par BOULIN, basée sur l'intensité : il distingue une insulinorésistance complète ou totale ; une insulinorésistance incomplète ou partielle, et enfin une insulino-instabilité.

1° *L'insulinorésistance totale* est caractérisée, selon BOULIN, par ce fait que l'insuline n'exerce aucun effet appréciable sur la glycosurie, la glycémie, non plus que sur la réserve alcaline et l'acétonurie.

Les observations de cet ordre sont absolument exceptionnelles. L'auteur cite un cas de cirrhose bronzée avec abcès, dû à une piqûre septique.

SMELO nie ces cas d'insulinorésistance totale. Il déclare qu'en donnant à ces malades la dose d'insuline qu'ils requièrent, quelque élevée qu'elle soit, on peut voir cette résistance céder peu à peu. En 1955, HUBBLE cite le cas d'une fillette de 13 ans, ayant nécessité 19 200 unités par jour dans certaines occasions. HAMPTON et HUNT, en 1956, rapportent deux cas ayant nécessité des doses très élevées : le premier 11 425 unités en vingt et une heure ; le second 21 750 unités en seize heures, mais s'était cependant terminé par la mort du malade. Il semble que la plus grande quantité d'insuline donnée est le cas de SHEPPARD, en 1949, traité par 56 000 unités en vingt-six heures. Certains auteurs conseillent la voie veineuse lorsqu'il faut donner de fortes doses d'insuline (MIRSKY, SMELO, BRUCH). Tous ces cas cités étaient compliqués d'infection.

2° *L'insulinorésistance partielle* est le cas rencontré le plus fréquemment. Son existence est unanimement reconnue. PECH, sur ses 150 observations rapportées de diabétiques soumis au test d'Himsworth, trouve 46 cas insulino-insensibles, soit 30 % environ, comportant 17 infections, 2 acromégales, un cas dû à la cortisone, un cancer du foie, une cirrhose pigmentaire, et un cas d'anticorps anti-insuline ; et 45 cas insulino-indifférents, soit 30 %, parmi lesquels deux basedowiens.

3° *L'insulino-instabilité* serait définie par BOULIN par la variation de sensibilité à l'insuline.

De plus, nous remarquerons, à ce sujet, que l'insulinorésistance décrite comme permanente ne semble pas être absolument immuable. C'est ainsi que dans la cirrhose bronzée, on voit une aggravation de l'insulinorésistance avec le temps, mais cette évolution est très lente (BOULIN).

Après avoir envisagé les limites, les définitions proposées et les différentes formes de l'insulinorésistance, il nous reste à passer en revue les différentes causes de cette insulinorésistance.

Causes de l'insulinorésistance.

Nous reprendrons la classification des causes de l'insulinorésistance proposée par HAMPTON, dans sa ligne générale.

1° *Mauvaise absorption.* — Nous avons déjà parlé de cette cause ; BOULIN considère que ces cas ne doivent pas être rangés dans les causes d'insulinorésistance vraie. Sous ce titre, on englobe les lipodystrophies cutanées, les troubles circulatoires, comme ceux consécutifs au choc, et les œdèmes de troubles cardiaques (HAMPTON).

2° *Baisse d'utilisation.* — Cette cause est retrouvée, d'après HAMPTON, dans les états caractérisés par un hypermétabolisme comme la thyréotoxicose et la fièvre, par exemple.

Dans le diabète compliqué d'infection, l'insulinorésistance est très commune. BOULIN note huit fois sur onze mallades que l'hypoglycémie provoquée ne dépasse pas 10 %. Ce ne sont pas les infections les plus sévères qui sont les plus insulinorésistantes. Il faut, pour vaincre cette résistance, souvent des doses énormes d'insuline. Nous en avons cité quelques exemples plus haut.

3° *Antagonistes physiologiques.* — La résistance peut résulter de la présence d'un antagoniste de l'insuline. Ce sont d'abord et surtout les diabètes endocriniens qui nous retiendront plus particulièrement par la suite : hormone diabétogène (acromégalie), glycocorticoïdes (Cushing, hirsutisme), thyroxine (hyperthyroïdie). L'antagoniste est évident.

Mais très souvent, la nature exacte de cet antagoniste est obscure comme dans l'acidose diabétique, le traumatisme, le stress chirurgical.

L'insulinorésistance du coma diabétique, de constatation banale, requiert de fortes doses d'insuline (HOWARD, ROOT et RISEMAN).

On range également le glucagon dans cette catégorie. Aux Etats-Unis, on a estimé que plus de 10 % de ce facteur serait contenu dans les préparations commerciales d'insuline (BRUCH). Il est hyperglycémiant et glycogénolytique et est sécrété par les cellules alpha du pancréas.

4° *Destruction.* — MIRSKY et collaborateurs ont montré que l'insuline pouvait être inactivée *in vitro* par les tissus de l'animal. Les extraits de rein surtout seraient doués de cette activité. La substance responsable semblerait être de nature enzymatique. On lui a donné le nom d'insulinase.

L'inactivation de l'insuline *in vitro* a aussi été démontrée avec du sang de leucémique et de malade atteint d'affection purulente sévère. Une substance de nature enzymatique thermolabile aurait été tenue pour responsable.

5° *Anticorps anti-insuline.* — Les premiers, LOWELL et LERMAN mirent en évidence la présence d'un facteur anti-insuline dans le sang de malades insulinorésistants en 1944. Pour cela, ils injectèrent du sérum normal et diabétique mélangé à de

l'insuline à des animaux. Ils estimèrent l'activité anti-insuline du sérum par la présence ou non de convulsion, et la chute de la glycémie. Allant plus avant, ils montrèrent que ce facteur sérique possédait une certaine spécificité puisqu'il neutralisait l'insuline de l'animal, mais non celle de l'homme et inversement.

Felder, en 1946, nota à son tour l'effet inhibiteur sur l'insuline du sérum d'un malade insulinorésistant. Par la même méthode d'injection d'insuline et de sérum normal et diabétique à des lots de souris, il nota l'absence de convulsions avec le sérum considéré, alors qu'elles avaient lieu avec du sérum normal. Ce facteur existait encore dix-neuf jours après la ponction. Cette insulinorésistance datait de l'amputation pour gangrène du pied et nécessitait plus de 1 000 unités par jours. Il n'existait aucun signe hypophysaire ou surrénal, ce qui fut confirmé à l'autopsie.

Bornstein et Trewhela, en 1951, firent les mêmes remarques concernant le sérum d'un malade.

Ces expériences furent critiquées par Marsh et Haugaard.

Berne et Wallerstein trouvèrent que le sérum de la majorité des malades insulinorésistants n'avait pas une action anti-insulinique démontrable et que dans les dix cas où ils trouvèrent une telle action, les méthodes employées pouvaient se prêter à la critique.

Plus récemment, Bornstein et Park ont mesuré la synthèse du glycogène dans le diaphragme isolé de rat, en présence d'un mélange de sérum de malade insulinorésistant et d'une quantité connue d'insuline, afin d'échapper à ces critiques.

Plus significative serait peut-être l'association d'accidents allergiques à l'insulinorésistance.

C'est aussi que SMELO, citant 54 cas de la littérature d'insulinorésistance, en 1948, notait que 12 d'entre eux présentaient des phénomènes d'allergie locale et générale à l'insuline, surtout sous forme d'urticaire.

SPOONT et DYER rapportèrent, en 1951, 13 cas similaires de la littérature et observèrent un cas où il fut démontré par la méthode de Stadie que le sérum de la patiente contenait une substance qui interférait avec l'insuline dans le muscle et le diaphragme du rat. La malade nécessita de 500 à 800 unités d'insuline par jour. Les antihistaminiques par voie orale et mêlés à l'insuline furent sans action. D'après les auteurs, le sérum de ces malades provoquerait une réduction du quart de l'effet de l'insuline. Cette malade présentait des signes d'allergie à toutes les formes d'insuline, comme en témoignèrent les tests cutanés.

Un fait important : DE FILLIPIS et IANNICCONE, en 1952, découvrirent que les gamma-globulines du sérum d'un malade insulinorésistant possédaient une activité neutralisant l'insuline.

BOULIN, en 1955, dans deux cas d'insulinorésistance, trouva un taux anormalement élevé des gamma-globulines.

Ces deux faits sembleraient montrer qu'il s'agit d'une immunisation contre l'insuline. Mais chez le diabétique il y a augmentation de toutes les protéines sériques et l'augmentation des gamma-globulines, sans démonstration de leur caractère anti-insuline, peut être un fait banal. Seule, donc, la démonstration du pouvoir anti-insuline des gamma-globulines indiquerait une immunisation.

En résumé, nous voyons donc qu'on découvrit d'abord dans le plasma de certains sujets insulinorésistants une substance inactivant l'insuline. Dans certains cas, les gamma-globulines, anormalement élevées, avaient cette action.

Dans certains cas, l'insulino-résistance relèverait donc d'un phénomène d'immunité vis-à-vis de l'introduction dans l'organisme d'une protéine étrangère jouant le rôle d'antigène. On conçoit la survenue occasionnelle d'accidents allergiques, ceux-ci étant causés par un conflit antigène-anticorps. De même s'explique la production d'anticorps anti-insuline se manifestant à l'électrophorèse par une augmentation des gamma-globulines. Ce diabète résiste à l'insuline par un mécanisme de défense.

Mais alors, comment interpréter le cas de KLUBER, en 1956, d'une insulinorésistance traitée grâce à l'A.C.T.H., sachant que les glycocorticoïdes favorisent la formation des anticorps ? (DOUGHERTY, CHASE, WHITE, 1944-1945.)

En conclusion, il est indéniable qu'ils existe des cas d'insulinorésistance relevant du domaine de l'immunité, mais il ne faudrait pas se hâter d'incriminer cette cause chaque fois qu'une substance anti-insulinique est trouvée dans le sérum d'un malade insulinorésistant. La pathogénie en demeure obscure. L'interprétation des faits prête souvent à la critique.

Quoi qu'il en soit, pour traiter ces cas il faudrait, selon SMELO, donner des doses considérables d'insuline atteignant parfois plusieurs milliers d'unités.

A ces causes d'insulinorésistance relevées par HAMPTON, nous ajouterons la cirrhose bronzée très étudiée par BOULIN.

6° *Cirrhose bronzée.* — La cirrhose bronzée est une maladie d'évolution lente qui voit apparaître successivement la pigmentation, qui remonte parfois à la naissance, la cirrhose, et enfin le diabète. Le caractère insulinorésistant de ce diabète est quasi constant. Dans une étude statistique datant de 1946, portant sur 70 cas de diabètes bronzés, BOULIN note qu'il faut, pour équilibrer ces diabètes, 20 unités par jour pour 36 % des cas, 21 à 50 unités pour 37 %, 50 à 150 unités pour 55 %.

Dans 57 % des cas, l'injection intraveineuse de 12 unités d'insuline ne diminue la glycémie que de moins de 40 % de sa valeur initiale.

Cette insulino résistance présente le caractère remarquable d'être évolutive. Il y a diminution progressive de la sensibilité à l'insuline, pouvant même aboutir à l'insulinorésistance totale.

L'insulinorésistance de la cirrhose bronzée serait liée aux lésions de sclérosidérose frappant le foie et le pancréas, lieux de dépôt du fer sérique anormalement élevé.

Malgré cette insulinorésistance, il se produit paradoxalement des accidents hypoglycémiques dans 35 % des cas.

La mortalité atteint 100 % à longue échéance. La durée moyenne d'évolution étant de dix ans.

Le traitement est symptomatique de la cirrhose et du diabète. On aurait conseillé les injections et les implantations sous-cutanées de testostérone.

En définitive, ce qui caractérise donc la cirrhose bronzée, c'est son insulinorésistance constante et évolutive.

7° Pour terminer ce chapitre des causes de l'insulinorésistance, nous dirons qu'on a signalé *exceptionnellement* un diabète insulinorésistant avec un carcinome du pancréas (Davidson et Eddleman), avec un diabète insipide (Rowntree et Poppiti), après pancréatectomie totale (Dituri), après ligature de l'artère coronaire stomachique pour l'hématémèse (Mauriac, Creyx, Lévy et Vérin), avec une tumeur de l'hypothalamus (Paton, Petch), bien que cette cause ne soit pas démontrée chez l'animal par lésion hypothalamique (Long), avec une maladie d'Addison (Verger).

Ayant passé en revue les causes générales de l'insulinorésistance, nous allons revenir plus en détail sur les diabètes insulinorésistants endocriniens, objet principal de notre étude. Nous traiterons successivement du diabète insulinorésistant s'accompagnant de troubles hypophysaires, surrénaux et thyroïdiens.

INSULINORESISTANCE
ET DIABETE HYPOPHYSAIRE

Historique.

Le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des glucides est connu depuis assez longtemps. Pierre MARIE, en 1886, avait déjà signalé que dans la moitié des cas acromégalie s'associaient des troubles du métabolisme glucidique.

HOUSSAY, en 1930, chez un chien rendu diabétique par pancréatectomie, pratique une hypophysectomie, et constate une amélioration du diabète.

YOUNG, en 1937, par injection d'extraits hypophysaires à l'animal réalise un diabète transitoire. En continuant ces injections et en employant des doses croissantes, ce diabète devient définitif. Il persévère après cessation des injections. A l'autopsie, les îlots de Langerhans sont atrophiés.

KEPINOV et PETIT-DUTAILLIS avaient déjà mis en évidence en 1928 un facteur sanguin hyperglycémiant chez le chien rendu diabétique par pancréatectomie.

Hypophyse et métabolisme des glucides.

S'il est bien démontré le rôle de l'hypophyse antérieure sur la glycorégulation, le mécanisme d'action serait plus obscur.

1° *L'hormone de croissance*, encore appelée somatotrophine ou somathormone (S. H.) fut isolée sous forme semi-cristallisée par COLLIP, SELYE et THOMSON. Sa nature chimique, bien qu'inconnue, serait de nature protéique et de poids moléculaire voisin de 45 000. Elle paraît sécrétée par les cellules éosinophiles. Elle serait identique à l'hormone diabétogène. Des travaux récents montrent en plus qu'elle exciterait la sécrétion de glucagon, facteur hyperglycémiant (H. G.) et glycogénolytique, qui est issu des cellules alpha du pancréas, et qui viendrait renforcer cette action hyperglycémiante, de l'hormone somatotrope.

D'après YOUNG, l'action hormonale ne résulterait pas de la sécrétion d'une substance unique à effets multiples, mais, au contraire, de l'action combinée de plusieurs hormones. Il existerait une hormone principale à action essentiellement tissulaire, inhibant l'exokinase et empêchant ainsi la destruction du glucose, une hormone à action glycogénolytique (ANSELMINO et HOFFMAN) et une hormone néoglycogénique, c'est-à-dire favorisant la transformation des protides et lipides en glucides.

Quant à l'action sur les îlots de Langerhans, et au mécanisme du diabète de YOUNG, elle serait due à un épuisement des cellules bêta des îlots de Langerhans, qui doivent lutter contre cette hyperglycémie due à l'hypophyse, selon LOUBATIÈRES. Un fait semble concorder avec cette opinion : chez des animaux à jeun, il est impossible de provoquer la dégénérescence des îlots et le diabète, par des injections massives d'extraits d'hypophyse.

Mais, à côté de cette hormone diabétogène, l'hypophyse agit sur le métabolisme des glucides par ses stimulines et principalement sa corticostimuline.

2° *La corticostimuline* ou *A.C.T.H.* — Elle serait sécrétée par les cellules basophiles. Elle a été isolée presque à l'état de pureté : c'est une protéine de poids moléculaire voisin de 20 000.

La nature hormonale de cette action a été prouvée par Collip, et Anselmino et Hoffman.

Actuellement, la plupart des auteurs considèrent qu'elle interviendrait seule dans la sécrétion des glycocorticoïdes dont le type est la cortisone, hormones de la néoglycogenèse.

En conclusion : le rôle hyperglycémiant de l'hypophyse est dû, schématiquement, à deux hormones : l'hormone diabétogène agissant directement, et la corticostimuline agissant par l'intermédiaire des glycocorticoïdes.

Fréquence.

Si dans l'acromégalie le diabète est fréquent, dans le gigantisme, pour une raison inconnue, le diabète serait plus rare.

1° *L'association acromégalie-diabète* avait déjà été signalée par Pierre Marie dans la moitié des cas environ. Cushing et Davidoff, sur 100 acromégales ont constaté 24 cas de glycosurie et 12 diabètes. Goggeshall et Root ont repris les 100 malades de Cushing. Ils y ont ajouté 53 cas nouveaux. Ils ont noté qu'il y avait glycosurie dans 36 % des cas et diabète dans 17 %, alors que celui-ci, pour la population générale, ne comportait que 1,5 %. Soffer, dans 20 % des cas d'acromégalie, note une hyperglycémie, et dans le tiers des cas une perturbation des épreuves d'hyperglycémie provoquée.

Labbé, par l'étude de la glycorégulation entreprise systématiquement chez les acromégales, non glycosuriques, montre qu'il y a avec une grande fréquence des troubles latents. La glycémie à jeun est au-dessus de la normale et surtout l'épreuve d'hyperglycémie provoquée montre qu'après ingestion de glucose, la flèche et l'aire d'hyperglycémie sont augmentées.

2° *Dans la majorité des cas de diabète avec acromégalie, il y a baisse de la sensibilité à l'insuline.* Labbé, dans l'étude

précédente, montre de plus qu'il y a trouble de l'hypoglycémie provoquée chez ces malades : l'injection intraveineuse d'insuline ne produit qu'un abaissement modéré de la glycémie. De même PECH, chez les deux acromégales soumis au test d'Himsworth (épreuve insuline-glucose), note des courbes insulino-insensibles.

Nous retiendrons donc que, même chez les acromégales non glycosuriques, il y a fréquemment diminution de la sensibilité à l'insuline.

Antécédents.

Les antécédents familiaux du diabète se retrouveraient plus souvent que dans le diabète banal : 21 % des 29 cas d'acromégalie avec diabète, contre 2 % seulement des 127 cas d'acromégalie sans diabète de GOGGESHALL et ROOT.

Evolution du diabète insulinorésistant hypophysaire.

MOULIS, dans sa thèse consacrée à l'étude du diabète des acromégales, inspirée par SENDRAIL, et datant de 1955, oppose deux conceptions de l'évolution de ce diabète. La conception classique et la conception récente, que nous envisagerons successivement.

1° *La conception classique.* — Deux phases se succèdent dans l'évolution du diabète :

a) D'abord, troubles simples de la glycorégulation.

Le diabète est instable : l'hyperglycémie et la glycosurie sont passagères.

b) Puis état diabétique vrai.

Le diabète est stable et peu différent du diabète pancréatique banal.

Avant d'envisager la conception récente de l'évolution du diabète des acromégales, nous dirons que celle-ci se conforme aux données expérimentales classiques des diabètes de HOUSSAY et de YOUNG.

2° *La conception récente.* — Là aussi, deux périodes existeraient dans l'évolution du diabète :

a) Période hypophysaire pure.

Elle se verrait au début de l'acromégalie. L'aspect de ce diabète serait variable : allant d'états latents à des troubles diabétiques.

Mais l'auteur insiste sur le fait que tous ces aspects du diabète sont insulinorésistants, instables, capables de régression soudaine et évoluant par poussées.

La thérapeutique serait hypophysaire (LICHTWITZJ : frénateurs, exérèse, radiothérapie.

b) Période métahypophysaire.

Phase plus tardive. L'hyperpituitarisme a entraîné des lésions pancréatiques (LICHTWITZ). C'est ainsi que le diabète pancréatique banal peut être pathogéniquement secondaire, mais physiologiquement prédominant, selon LABBÉ.

Le diabète est à ce stade : insulinosensible et capable de persister en dehors de toute incitation hypophysaire.

Le traitement utilise l'insuline et les restrictions hydrocarbonées.

En résumé, cette classification séduisante comporte cependant, d'après MOULIS, de nombreuses exceptions.

A l'encontre, RAMBERT estime que le diabète des acromégales ne présente pas une individualité nette. JOSLIN, de même, considère que ce diabète ne différerait pas essentiellement à aucun moment de son évolution du diabète ordinaire. BOULIN émet une opinion semblable.

Cependant, il existe des traits spéciaux qui semblent indéniables. D'après GOGGESHALL et ROOT, le diabète surviendrait en moyenne neuf ans après les premiers signes d'acromégalie. Il serait donc tardif par rapport au trouble endocrinien. Mais si l'on considère l'âge auquel il apparaît, l'on constate qu'il est plus précoce que la moyenne des cas de diabète sans étiologie particulière. Il survient vers 40 ans.

Un deuxième fait particulier est, d'après CUSHING, son évolution par poussées successives, qui refléteraient les diverses phases d'activité hypophysaire. D'après RAMBERT, ce fait rendrait compte de certaines guérisons ou atténuations rapides, soit spontanées, soit observées à la suite d'un traitement dirigé contre l'hyperfonctionnement hypophysaire, soit lors de la phase d'épuisement secondaire à cette activité hypophysaire.

Troisième et quatrième particularités : ce diabète est léger, ce qui l'oppose au diabète pancréatique, et il est souvent insensible à l'insuline. Nous avons insisté sur ce dernier caractère précédemment.

Complications.

La durée d'évolution du diabète des acromégales est très variable. Elle peut atteindre une vingtaine d'années. La mort survient en moyenne au bout de dix ans. Cependant, nombre de diabètes des acromégales ne présenteraient pas de gravité particulière : DAVIDOFF et CUSHING opposent la guérison spontanée possible de ce diabète à l'irréductibilité du diabète insulinoprive.

Cependant, le pronostic doit être réservé car l'aboutissement au coma est fréquent, même avec les thérapeutiques actuelles. Avant l'ère insulinique, CUSHING et DAVIDOFF lui attribuaient 25 % de la mortalité. En 1939, HENDERSEN, dans sa statistique, trouvait encore 22 % de mort par coma diabétique.

Association avec le virilisme.

Notre première observation associait à un diabète de l'acromégalie et de l'hirsutisme. Pour cette raison, nous nous attarderons un peu sur les rapports de la surrénale avec l'acromégalie.

La fréquence de l'hirsutisme accompagnant l'acromégalie suggère une participation surrénale. En effet, l'autopsie des acromégales montre souvent des surrénales hypertrophiées. Ces faits s'expliqueraient par certains travaux qui auraient montré que l'A.C.T.H. était produite par les cellules éosinophiles. Cependant, en clinique, cet hypercorticisme est le plus souvent latent.

DECOURT, JAYLE, MICHARD et LOUCHARD étudiant les modifications des fonctions cortico-surrénales chez sept acromégales, ne trouvent qu'un seul diabète, d'ailleurs stable, modéré et insulinosensible. Mais ils notent trois fois une augmentation des glycocorticoïdes.

DAUGHADAY cite un diabète acromégalique insulinorésistant où il a trouvé des signes d'hyperfonctionnement cortico-surrénal, augmentation des 11-oxystéroïdes et des 17-céto-stéroïdes urinaires, évoluant parallèlement au diabète.

BROWN et WENNING, chez quatre acromégales, ne constatent qu'une seule fois une augmentation des 11-oxy-stéroïdes.

RAMBERT, chez six acromégales, trouve une excrétion moyenne de 11-oxy-stéroïdes de 1 735 mg. Le chiffre le plus élevé concernait un acromégale diabétique, mais chez deux autres acromégales diabétiques, l'excrétion était normale.

Ces faits montreraient que la limite ne serait pas toujours nette entre diabète hypophysaire et diabète surrénal. Dans ces cas intermédiaires, on notera que là aussi l'insulinorésistance peut être observée, comme dans la première observation que nous relatons au début de notre exposé.

Anatomie pathologique.

L'autopsie des acromégales diabétiques montre des lésions hypophysaires constantes : en général, il s'agit d'un adénome éosinophile.

Mais parfois s'y ajoutent des lésions significatives, d'organes intervenant dans le métabolisme des glucides.

Nous avons vu que l'hyperplasie surrénale était banale dans l'acromégalie.

Des lésions pancréatiques sont observées : le pancréas est hypertrophié, mais le nombre des îlots et leur taille ont diminué. Les cellules bêta sont en dégénérescence œdémateuse. Ces lésions rappellent celles observées chez le chien devenu diabétique en permanence après injection d'extrait de lobe antérieur (Young).

Les lésions hépatiques seraient caractéristiques pour Mirouze. La ponction-biopsie du foie montrerait un aspect de stéatose le plus souvent périlobulaire, avec de nombreux noyaux vacuolaires. Ces lésions seraient insulinorésistantes, tandis que la stéatose centrolobulaire parfois observée serait insulinosensible. Mais cette façon de voir est discutée (Le Cluyse, Bradley).

Pathogénie.

Le rôle de l'hormone somatotrope de l'hypophyse semble étroitement liée au diabète. Son action contra-insulinique expli-

que l'insulinorésistance. YOUNG a montré que certains extraits provoquent la croissance chez le chiot sans provoquer de troubles de la glycorégulation, tandis que chez le chien adulte, il détermine un diabète, sans modification structurale. Ceci explique peut-être la fréquence du diabète chez l'acromégale, sa rareté chez le géant.

Le rôle des autres facteurs hypophysaires et des surrénales dans la production, et les caractères du diabète semble plus hypothétique.

Traitement du diabète insulinorésistant des acromégales.

Un fait remarquable est que tant qu'il n'y a pas épuisement des îlots de Langerhans, l'insulinorésistance du diabète obéit remarquablement au traitement de l'acromégalie. Quand ce diabète est devenu insulinoprive, il est alors insulinosensible : l'insuline et le régime doivent être employés (MOULIS).

1° *Le traitement de l'acromégalie* vise à supprimer cet hyperfonctionnement de l'hypophyse, soit par exérèse chirurgicale, soit par radiothérapie, soit enfin par les frénateurs hypophysaires. Le plus souvent, il y a amélioration du diabète avec sensibilité plus grande à l'insuline. Quelquefois, il y a guérison totale du diabète.

Le succès remporté dans les cas d'insulinorésistance a même conduit à envisager cette action sur l'hypophyse, dans tous les cas résistant à l'insuline, même lorsque la glande n'est pas manifestement en cause (PAES).

RAMBERT recommande une stricte surveillance du sujet lorsqu'on le traite par la radiothérapie ou la chirurgie, car celles-ci sont parfois mal tolérées. Parfois même le résultat est paradoxal : MAURIAC, BROUSTET, SARIC et LACHAUB citent une insulinorésistance survenue après radiothérapie chez un acromégale diabétique. Rien, toutefois, d'après ces auteurs, ne permet d'incriminer l'action de la radiothérapie.

Quoi qu'il en soit, ce traitement à visée hypophysaire n'influence le diabète sucré que si l'on intervient précocément. Tout se passe comme si, par analogie avec le diabète hypophysaire expérimental de YOUNG, il y avait finalement épuisement des cellules bêta des îlots de Langerhans. C'est ce que rapportent HURT et GREEN au sujet d'un diabète persistant après hypophysectomie. Dans ce cas, l'insulinothérapie est indiquée.

2° *L'insuline.* — Au lieu de traiter l'acromégalie, on pourrait réduire ce diabète insulinorésistant par des doses énormes d'insuline. La voie intraveineuse est alors employée (BOULIN, MIRSKY, SMELO).

Lorsque le pancréas est épuisé (phase métahypophysaire de MOULIS), ce diabète insulinosensible est aisément traité par l'insuline.

En résumé

L'origine hypophysaire est une cause endocrinienne fréquente d'insulinorésistance.

Le rôle antagoniste de l'hormone diabétogène, vis-à-vis de l'insuline, explique que si l'acromégale est souvent insulinorésistant, c'est parce qu'il y a une quantité accrue d'hormone hyperglycémiante hypophysaire, que la production d'insuline n'arrive pas à compenser. Cet effort énorme demandé aux cellules bêta du pancréas pouvant même, à la longue, aboutir à leur lésion, comme dans le diabète de YOUNG, et produire un diabète pancréatoprive, insulinosensible, mais grave.

Le traitement de ce diabète des acromégales devra donc être précoce et s'adresser à la glande (chirurgie, rayons, freinateurs).

Des doses énormes d'insuline intraveineuse agiraient également.

INSULINORESISTANCE
ET DIABETE STEROIDIEN

Nous emprunterons le terme de diabète stéroïdien à MIROUZE, car il ne préjuge pas de l'origine surrénalienne ou hypophysaire du diabète.

Historique.

Depuis les travaux de BIERRY et MALOISEL, en 1908, on sait que le cortex surrénal joue un rôle important dans le métabolisme des glucides.

KENDALL et REICHSTEIN montrèrent que ce rôle est dû aux 11-oxystéroïdes, ou hormones glycocorticoïdes, dont le type est la cortisone.

En 1921, ACHARD et THIERS, WEILL et PLICHET décrivirent le « diabète des femmes à barbe ». On peut en rapprocher le « diabète de la femme androïde » de VAGUE. Ces diabètes s'ajoutent au diabète accompagnant un syndrome de CUSHING, plus souvent rencontré et mieux connu.

Surrénales et métabolisme des glucides.

Les glycocorticoïdes favoriseraient la néoglycogenèse et interviendraient dans les processus de phosphorylation de l'absorption digestive des glucides. Quoi qu'il en soit, leur action est hyperglycémiante.

Leur élaboration est sous la dépendance de la corticostimuline hypophysaire (A.C.T.H.).

Les causes du diabète stéroïdien.

ALBRIGHT oppose schématiquement le syndrome de CUSHING et l'hirsutisme.

1° *Le syndrome de Cushing* résulterait d'un hyperfonctionnement hypophysaire. Les troubles de la glycorégulation y seraient constants. Ils seraient dus à un excès d'A.C.T.H. entraînant une production accrue d'hormone glycocorticoïde.

2° *L'hirsutisme* ou *syndrome d'Apert et Gallais* serait, au contraire, d'origine surrénale, et dû à une production exagérée d'androgènes. Le diabète est une association rare avec l'hirsutisme.

S'il y a diabète, c'est le *syndrome d'Achard et Thiers,* ou le diabète de la femme androïde de VAGUE. C'est le cas de notre deuxième malade. Et pour cette raison, nous en parlerons plus longuement.

ACHARD et THIERS, lorsqu'ils rapportèrent l'association du « virilisme pilaire à l'insuffisance glycolytique » ou « diabète des femmes à barbe », en 1921, n'avaient connaissance que d'un petit nombre d'observations de tels faits : le cas de Emile WEIL et PLICHET, les cas de TRUFFIER, de GUEMES, deux cas de LAIGNEL-LAVASTINE et BOUTET, les cas de KRAUS et PARHON.

Les auteurs, passant en revue tous ces cas, concluaient que pas plus que dans l'hirsutisme simple, on ne saurait admettre toujours une insuffisante activité des glandes génitales : la survenue de grossesses chez deux des malades, dont le cas décrit par les auteurs, en aurait été la meilleure preuve.

Nous savons aujourd'hui que la glande surrénale est la responsable. Déjà, d'après ACHARD et THIERS, on notait dans nombre de ces cas des lésions surrénales, comme on en trouve d'ailleurs dans l'hirsutisme simple : tumeurs bilatérales vues à l'opération dans le cas de TRUFFIER. Tumeur unilatérale chez la malade de GUEMES, hyperplasie corticale chez WEIL et PLICHET et hyperplasie corticale modérée chez celle des auteurs.

Les signes cliniques sont ceux de l'hirsutisme associés au diabète.

L'hirsutisme : ce terme fut proposé par APERT en 1910. L'hirsutisme, ou mieux, l'« hypertrichose de type viril », terme proposé par ACHARD et THIERS, consiste en la croissance de barbe, de moustaches, de favoris et parfois également le développement excessif des poils du thorax, de l'abdomen, plus rarement des membres. Cette topographie pileuse rappelle celle de l'homme adulte. Cette hypertrichose, selon les auteurs, n'est d'ailleurs pas incompatible avec une calvitie partielle, de type viril, car frontopariétale. Ce fait aurait été rapporté par NEUGEBAUER : une jeune femme de 23 ans perd ses cheveux à la suite d'un deuxième accouchement, alors qu'elle présente une barbe et des poils nombreux sur l'abdomen et le thorax. De même, la malade de SICARD et REILLY. APERT donne à l'hirsutisme trois caractères fondamentaux : la pilosité à topographie spéciale, l'adiposité et les troubles des fonctions génitales. On peut voir diverses anomalies des caractères sexuels primaires ou secondaires, et principalement l'hypertrophie du clitoris, l'atrophie des seins, la voix masculine, et l'augmentation de la force musculaire. Mais tous ces faits sont inconstants et c'est l'anomalie du système pileux qui reste le fait essentiel. De plus, assez constamment, on noterait de l'hypertension artérielle qui pourrait se rattacher comme les troubles de la glycémie à des lésions surrénales.

Les troubles de la glycémie, comme le notaient déjà ACHARD et THIERS, sont très variables, allant de la glycosurie intermittente à une glycosurie très importante, comme chez la malade de WEIL et PLICHET. Les observations de KRAUS et de PARHON signalaient la glycosurie. Celle de TUFFIER était guérie partiellement par le régime. GUEMES n'avait noté qu'une glycosurie passagère. Chez les autres malades il n'y avait pas de glycosurie habituelle, mais des épreuves spéciales consistant en l'injection d'extraits de surrénale, d'hypophyse et de thyroïde, la provoquait (LAIGNEL-LAVASTINE et BOULET). Enfin, dans le cas rapporté par les auteurs, il y avait eu glycosurie, mais elle avait disparu. Comme ACHARD et THIERS, « on peut donc conclure que l'insuffisance glycolytique n'est qu'un élément inconstant et variable dans le tableau de l'hirsutisme féminin du type viril ».

Sous une forme très atténuée, ce tableau est très fréquemment réalisé dans le diabète qui s'installe après la ménopause.

A ces deux causes nous en ajouterons d'autres moins importantes.

3° *Après injection d'A.C.T.H. et de cortisone* dans un but thérapeutique. Ces cas atteindraient 2 % des malades traités.

4° *Le stress, les infections chez les diabétiques* aggraveraient le diabète et augmenteraient l'activité de la corticosurrénale (TAGNON).

5° *Le diabète hypophysaire* s'accompagnerait souvent d'une hyperactivité surrénalienne. Nous avons déjà vu des cas s'y rapportant.

DECOURT cite trois cas d'acromégalie sur sept où il y eut augmentation des glycocorticoïdes ; DAUGHADAY, un cas ;

Brown et Wenning, un cas sur quatre ; Rambert, un cas sur trois acromégales diabétiques.

6° Récemment, Tagnon, mesurant l'activité hypophyso-surrénalienne au cours du *diabète*, constate que lorsque le diabète est bénin, il n'y a pas d'hyperactivité corticosurrénale. Mais lorsque le diabète est *grave* (*acidose, acétonurie*), la chute des éosinophiles et l'augmentation de l'excrétion des 17-céto-stéroïdes dans les urines montraient qu'il y avait dans ce cas accroissement du fonctionnement de la cortico-surrénale.

Fréquence.

Les troubles de la glycorégulation revêtent des aspects variés : parfois latents, ils sont révélés par une épreuve fonctionnelle ; une étape de plus et l'on a une glycosurie et parfois un diabète sucré permanent.

Lukens, en 1937, dans 55 cas de tumeur ou d'hyperplasie du cortex surrénal, trouve une tolérance hydrocarbonée diminuée dans 49 % des cas, et une glycosurie très marquée dans 35 %.

Levine et Weisberg rapportent 51 cas décrits par Cushing et 7 cas personnels. Ils trouvent un diabète dans 30 % des cas.

Caractères du diabète stéroïdien.

1° *Les signes endocriniens.* — S'il s'agit d'un syndrome de Cushing, on a un faciès caractéristique, des vergetures, de l'obésité faciotronculaire respectant les membres, des troubles mentaux, de l'hypertension, de l'ostéoporose.

S'il s'agit d'hirsutisme, les signes sexuels secondaires de la femme prennent le type masculin : la voix est plus basse, les poils couvrent le tronc, les membres et le visage, parfois il y a virilisme.

2° *Le diabète.* — Pour MIROUZE, le diabète stéroïdien aurait une individualité clinique, anatomique et histologique.

C'est un diabète tardif. MIROUZE souligne que le propre du diabète stéroïdien, lorsqu'il est décelé, est d'être déjà un vieux diabète. Il est souvent latent et discret : il est décelé alors par les épreuves d'hypo et d'hyperglycémie provoquée qui sont constamment troublées.

Il est bénin et la grande acidose ne serait jamais observée.

Ce diabète est souvent insulinorésistant, comme le montre le trouble constant de l'hypoglycémie provoquée mentionné plus haut. RAMBERT mentionne de même les doses importantes d'insuline souvent nécessaires. L'insulinorésistance du diabète stéroïdien serait pour MIROUZE un de ces caractères distinctifs.

Au point de vue examens : GUINEL montre qu'il s'accompagne d'alcalose et de déperdition azotée. Les gamma-globulines sont augmentées (MIROUZE).

Anatomie pathologique.

Les surrénales présentent soit une hyperplasie simple, soit une adénomatose diffuse, soit enfin une tumeur maligne.

Nous avons vu que dans certains cas la lésion primitive pouvait être hypophysaire.

Le pancréas présente une altération des cellules bêta des îlots de Langerhans. KEPLER a insisté sur la fréquence des gros-

ses lésions retrouvées. Mais il faut noter que ces lésions visibles n'atteignent pas les 85 % nécessaires pour obtenir un diabète pancréatoprive.

Les lésions du foie seraient pour MIROUZE, là aussi, caractéristiques : d'abord la charge glycogénique serait cinq à dix fois plus élevée que normalement, ce qui l'opposerait au diabète pancréatoprive ; ensuite, l'histologie montrerait un grand nombre de noyaux vacuolaires, ainsi qu'une légère stéatose centrolobulaire insulinosensible. Ce point de vue est discuté (LE CLUYSE, BRADLEY).

Evolution.

Il semblerait qu'à une première phase, où le diabète ne dépendant que de la surrénale, est bénin, discret, et insulinorésistant, succède un diabète pancréatique par lésion des cellules bêta des îlots de Langerhans. En effet, l'extirpation de la surrénale pourrait parfois ne pas influencer le diabète (MIROUZE).

Le traitement.

1° *Le traitement du syndrome endocrinien* influence le diabète.

L'exérèse de la tumeur ou l'hémisurrénalectomie peut faire disparaître le diabète en quelques jours (WALTERS, WILDER et KEPLER, SPRAGUE, PRIESTLY et DOCKERTY).

La radiothérapie peut être également employée, elle sera hypophysaire ou surrénale.

L'acétate de désoxycortisone serait en plus actif dans d'autres cas d'insulinorésistance (FONTAINE, SCHEEBERG, ZIMMERMAN).

En général, le diabète disparaît après traitement chirurgical et subit une rémission après radiothérapie hypophysaire ou surrénale.

Mais Mirouze déclare que l'exérèse surrénale peut ne pas influencer l'évolution d'un diabète authentiquement stéroïdien : car il peut s'agir d'un diabète ancien, ayant entraîné une « usure » des îlots de Langerhans.

2° *L'insuline* sera réservée aux cas anciens pancréatoprives.

On pourra aussi l'employer à fortes doses dans les cas insulinorésistants.

En résumé

Le diabète stéroïdien serait souvent insulinorésistant malgré son caractère habituellement bénin. Là aussi, il semblerait qu'à la longue il se produise des lésions pancréatiques par « usure ». Le traitement devra être également précoce et s'adresser à la surrénale ou à l'hypophyse suivant les cas, ou bien comporter de fortes doses d'insuline.

INSULINORESISTANCE
ET DIABETE THYROIDIEN

Fréquence.

La présence de glucose dans les urines et même la coexistence d'un véritable diabète sucré sont assez souvent rencontrés au cours de l'hyperthyroïdie. Elle est signalée par DUMONTPELLIER, en 1867, pour la première fois.

La fréquence de ces troubles varierait entre 1 et 3 % selon les auteurs. JOSLIN, en 1928, trouve une proportion globale de 3,15 % pour l'hyperthyroïdie primaire, et 4,3 % pour l'adénome toxique ou le goître basedowifié. AZERAD, en 1930, relève cinq cas de diabète sur 146 malades hyperthyroïdiens, soit environ 3,4 %. Depuis, sur 80 malades, ce même auteur ne trouve qu'un seul cas de diabète associé. FOSTER et LOWRIE, en 1938, observèrent 1 616 diabétiques et 1 607 sujets opérés pour hyperthyroïdie. Dans 42 cas, il y avait association des deux maladies, soit dans 2,43 % des hyperthyroïdiens. WELTI, en 1944, sur 1 761 opérés, signale 17 glycosuries peu importantes (soit 1 %) et 11 diabètes vrais (soit 0,62 %). La proportion d'ensemble de ces troubles glycorégulateurs qui étaient de 1,86 avant 1940, était tombée à 1,21 % pendant la période de guerre 1940-1945, et indiquerait peut-être le rôle des restrictions alimentaires.

La sensibilité à l'insuline est souvent diminuée. PECH rapporte deux cas de diabètes thyroïdiens sur une statistique de 150 diabétiques où l'épreuve insuline-glucose (test de HIMSWORTH)

montre une courbe insulino-indifférente. Rieu, rapportant en 1948 les cas de la littérature depuis 1940, note que la moindre sensibilité à l'insuline est presque constante. Ce fait aurait été signalé encore par Charvat, Pollak et Strauss.

Etiologie.

On trouve un goître adénomateux toxique, ou un goître basedowifié deux fois plus souvent qu'un basedow primitif (Wilder, Joslin et Lahey, Foster).

Deux femmes pour un homme en seraient atteintes (Welti). Foster et Lowrie trouvent 80 % de femmes.

Il y aurait des antécédents héréditaires diabétiques neuf fois sur trente (Foster). Le diabète apparaîtrait autour de cinquante ans, étant en cela peu différent du diabète banal. Après cinquante ans, ce serait surtout un adénome. Avant quarante ans, l'adénome est rare (1/4).

Caractères du diabète thyroïdien.

On distinguerait habituellement les troubles latents les plus fréquents, du diabète vrai plus rare.

1° *Les troubles latents* de la glycorégulation, ne seraient révélés que par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée qui montrerait une diminution de la tolérance aux glucides. La glycosurie est peu importante (moins de 10 ‰). Ces troubles disparaîtraient avec la guérison de l'hyperthyroïdie.

2° *Le diabète thyroïdien vrai.* — Dans 85 % des cas, le diabète est secondaire au goître (Fitz, Wilder, Joslin).

Le diabète et l'hyperthyroïdie peuvent présenter tous les types.

Il y a concordance entre les poussées évolutives du diabète et de l'hyperthyroïdie.

Rieu, dans sa thèse consacrée à l'association du diabète sucré et de l'hyperthyroïdie, en 1954, rapportant les cas de la littérature depuis 1940, note que la moindre résistance à l'insuline est quasi constante. De plus, citant les expériences de Houssay, où l'injection au chien de thyroxine finit par entraîner des lésions des cellules insulinosécrétantes des îlots de Langerhans, cet auteur envisage que l'hyperglycémie thyroïdienne agissant sur un pancréas prédisposé entraîne :

a) Un dérèglement fonctionnel : c'est le diabète thyroïdien. La sensibilité à l'insuline est diminuée.

b) Puis des lésions définitives des îlots de Langerhans : c'est le diabète métathyroïdien, peu différent du diabète pancréatique,

Traitements.

Là encore, nous distinguerons le traitement endocrinien et le traitement diabétique.

1° *Le traitement endocrinien* influence le diabète. — On peut employer l'iode, les rayons X ou la thyroïdectomie subtotale.

Les antithyroïdiens seuls peuvent corriger les troubles de la glycorégulation, bien qu'exagérant modérément la sécrétion de thyroxine (Albot, Fernet, Chabot).

En général, le traitement amène seulement une amélioration de la tolérance hydrocarbonée du malade, amélioration qui peut atteindre une trentaine de grammes selon Joslin.

De plus, assez souvent, comme le note FOSTER et LOWRIE, la sensibilité à l'insuline est augmentée. Cependant, ces auteurs citent trois cas où la sensibilité a diminué, et fréquemment l'intervention aggraverait le diabète du fait de la crise postopératoire et pourrait aboutir au coma acidosique.

Malgré tout, devant le succès, dans l'ensemble, de la thyroïdectomie subtotale, on a été jusqu'à la proposer chez les diabétiques non thyroïdiens.

WELTI, sur neuf thyroïdectomies subtotales suivies, notent 5 guérisons définitives, 3 médiocres et une atténuations temporaire du diabète.

JOSLIN, sur 166 cas, rapporte 55 % de guérisons.

FOSTER et LOWRIE, par contre, pensent que quand la tolérance glucidique devenait normale après opération, le diagnostic de diabète était erroné.

2° *L'insuline* à forte dose peut être employée en utilisant alors la voie intraveineuse.

En résumé.

La résistance du diabète thyroïdien à l'insuline quoique constante, est peu élevée. Là encore il peut y avoir, à la longue, constitution d'un diabète pancréatique insulinosensible.

Le traitement thyroïdien augmentera la sensibilité à l'insuline, s'il ne guérit pas le diabète. De fortes doses d'insuline seraient efficaces.

CONCLUSIONS

Parmi les causes de l'insulinorésistance, certains syndromes endocriniens comme l'acromégalie, l'hypercorticisme et l'hyperthyroïdie sont trouvés fréquemment.

Ces diabètes endocriniens, insulinorésistants dans une première phase, due à l'excès d'hormones antagonistes de l'insuline, pourraient, dans une deuxième phase, devenir insulinosensibles par « usure » des cellules pancréatiques insulinosécrétrices. Cette conception récente serait en accord avec les faits expérimentaux.

L'action précoce, directement sur la glande en cause, ou des doses énormes d'insuline, viendraient à bout de ces diabètes insulinorésistants.

Ces cas d'insulinorésistance d'origine endocrinienne, éclairent particulièrement l'interférence, dans la glycorégulation, des hormones hyperglycémiantes hypophysaires, corticosurrénales et thyroïdiennes, et de l'insuline.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes condisciples je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : Le 1er juillet 1957,
Le Doyen,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer.
Le Président,
R. DE GRAILLY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le 4 juillet 1957.
Le Recteur de l'Académie :
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD (C.) et THIERS (J.). — Le virilisme pilaire (le diabète des femmes à barbe). *Bull. Acad. Méd. Paris*, 1921, t. LXXXVI, pp. 51-66.

AUBERTIN (E.) et FAURE. — Sur un cas de diabète corticoïde. *Sem. des Hôp.*, 1953, n° 70, p. 3630.

BARRACH (J.-H.). — Conception moderne de la physiopathologie du diabète. *The Am. Journ. of Dig. Desease*, 19, n° 3, mars 1952, pp. 61-65.

BEATTIE (J.). — Insulin Resistance following the hypothalamic lesions and removal of the adrenal medulla. *Brit. Med. J.*, June 5, 1954, p. 1285.

BERNARD (J.) et TOURAINE (R.). — Le diabète pancréatoprive de l'homme. *Gazette Méd. de France*, 59, n° 14, pp. 891-892.

BERNE (R.) et WELLERSTEIN. — The role of antibodies in insulin resistance. Report of a case. *J. Mt. Sinai Hosp.*, n° 17, 1950, p. 102.

BIRD (G.). — Thérapie par les œstrogènes du diabète sucré. *Wiener Klinische Wschr.*, 62, n° 32, 11 août 1950, pp. 562-563.

BORNSTEIN (J.) et PARK (C.). — Inhibition of glucose uptake by the serum of diabetic Rats. *J. Biol. Chem.*, 1953, n° 205, p. 503.

BORNSTEIN (J.) et TREWHELA (P.). — An anti-insulin factor in the plasma of diabetic patients. *J. of Endocrinology*, 7, n° 3, août 1951, p. 33.

BOULET (P.), SERRE (H.), VEDEL (A.), MIROUZE (J.), CARLIER (G.) et RIBSTEIN. — Etude suivie d'un diabète contra-insulinique. Incidence évolutive inattendue sous l'effet du méthyl-testostérone. *Sem. des Hôp.*, 1952, n° 46, p. 1947.

BOULET (P.), SERRE (H.), MIROUZE (J.), BECHARD (C.). — Diabète cliniquement stéroïdien. *Sem. des Hôp.*, 1951, n° 89, p. 3587.

BOULET (P.), SERRE (H.), MIROUZE (J.) et FABRE (S.). — Diabète maigre insulinorésistant révélateur d'une hémochromatose. *Sem. des Hôp.*, 1956, n° 7, p. 403. — *Presse Méd.*, 63, n° 80, 1er déc. 1953, p. 1676.

BOULET (P.), MIROUZE (J.) et FRUTEAU DE LACLOS (C.). — Association insuline-hyaluronidase dans le traitement du diabète. Son intérêt dans les insulinorésistances d'origine périférique et les lipodystrophies insuliniques. *Presse Méd.*, 62, n° 35, 15 mai 1954, pp. 748-749.

BOULIN (R.). — Etude statistique de 70 cas de diabètes bronzés. *Presse Méd.*, 1945, n° 24, 16 juin, pp. 326-327.

— Le diabète bronzé. *Médecine*, 1946, n° 1, janv., pp. 16-20.

— Insulinorésistance ; diabète bronzé. *Enc. Méd. Chir.*, t. II. — Nutrition - Le diabète, 10512 et 10519, pp. 11-12, 1936.

BOULIN (R.), GUENIOT (M.) et LAPRESLE (C.). — Insulinorésistance et globulines gamma. *Presse Méd.*, 1956, 64, n° 3, 11 janv., p. 53.

BRENTANO (C.). — Resistance to insulin resulting from excessive doses of insulin : its treatment with thiouracil compounds. *Ztschr. Klin. Med.*, 152, 1954, n° 5, pp. 371-390. — *J.A.M.A.*, 157, n° 8, Féb. 19, 1955, p. 684.

BUTTERFIELD (V). — Hypoglycaemic effect of Dimercaprol (B.A.L.) in burned patients and in diabetics with insulin resistant hyperglycaemia. *The Lancet*, n° 10, vol. 1, n° 6862, March 5, 1955, pp. 489-490.

BRUCH (E.). — Recent progress in insulin physiology. *Arch. Int. Med.*, 1950, n° 86, sept. p. 427.

CAHN (T.). — Evolution de nos conceptions sur la pathogénie du diabète. *Presse Méd.*, 1950, n° 59, 27 sept., p. 1026.

CASTAIGNE (P.), VIVIEN (P.) et CLAY (P.). — Présentation de malade : acromégalie ; goître ; diabète ; trouble de l'élimination des stéroïdes ; convulsions ; discussion thérapeutique. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1955, 28 janv., pp. 79-80.

CASTALDI (F.), FEDELI (S.) et GHISONI (T.). — Recherches métaboliques sur la résistance au coma insulinique. *Il Policlinico*, sezione medicale 61, n° 2, mars-avril 1954, pp. 120-142.

CONN (J.). — A.C.T.H. et diabète chez l'homme. *J. of Clin. Endoc.*, 1950, 10 juill., p. 825.

CRAMPTON (J.) et DAVIS (C.). — Temporary insulin resistance. Report of a case requiring 5.490 units of insulin in 24 hours. *Diabètes*, 1, n° 3, pp. 201-204.

CZECH (W.). — Les mécanismes régulateurs envisagés en fonction de la régulation du sucre sanguin. *Artzliche Forschung*, 7, n° 8, août 1953, p. I/386, I/388.

DARNAUD (C.). — Les formes étiologiques du diabète. *Gazette des Hôp. Paris*, 127, n^{os} 22, 23, 24, 31 août 1955, pp. 789-793.

DAVIDSON (J.) et EDDLEMAN (E.). — Insulin resistance : review of literature and report of a case associated with carcinoma of pancreas. *Arch. of Int. Med.*, 86, n° 5, nov. 1950, p. 727.

DECOURT (J.), JAYLE (M.), MICHARD (J.) et LOUCHARD (J.). — Les modifications des fonctions corticosurrénales au cours de l'acromégalie. A propos de sept observations. *Ann. End.*, 1953, 14, pp. 413-421.

DECOURT (J.), MICHARD (J.), BAULIEU (E.) et LOUCHARD (J.). — Acromégalie et virilisme. Etude des fonctions corticosurrénales. *Ann. End.*, 1955, 16, pp. 77-85.

DE FILIPPIS (V.) et IANNICCONE (A.). — Activité neutralisant l'insuline des gamma-globulines du sérum de malades résistant à l'insuline. *The Lancet*, 262, 6720, 14 juin 1952, p. 1192.

DEROT (M.). — Propos diabétologiques. *Gazette Méd. de France*, 59, n° 14, juill. 1952, p. 857.

DEROT (M.) et RATHERY (M.). — Le rôle de l'hypophyse dans le diabète. *Gazette Méd. de France*, 62, n° 1, janv. 1955, pp. 31-41.

DITURI (B.). — Insulin-Resistant diabetes after total pancreatectomy. *New England J. Med.*, 1954, 251, n° 1, July 1, pp. 13-16.

DOLGER (H.). — The management of insulin allergy and insulin resistance in diabetes mellitus. *Med. Clinics of North America*, 36, n° 3, May 1952, pp. 783-790.

FABRE (R.) et ROUGIER (G.). — Physiologie médicale, pp. 659-760, 772-776 et 984-993, 1 vol. (Librairie Maloine), Paris, 1954.

FARCOT (R.). — Les problèmes endocrinologiques du diabète. *Maroc Méd.*, 32, n° 334, mars 1953, pp. 195-197.

FELDER. — Effet inhibiteur sur l'insuline du sérum d'un malade insulino-résistant. *J. Clin. Endocr.*, mai 1946, 6-5, p. 339.

FLICK (J.), KETTERER (S.). — Relation entre la fraction protéique du sérum et les anticorps chez les malades diabétiques. *Am. J. Méd. Sc.*, 1951, 221, 1, pp. 71-76.

FONTAINE (R.), STOLL (G.) et FRANCK (P.). — Action de l'acétate de désoxycorticostérone sur certains diabètes insulinorésistants. *Ann. End.*, 13, n° 1, 1956, pp. 24-34.

GAUTIER (J.) et JOFFRINEAU (M.). — Maladie de Basedow et diabète. *Ouest Med.*, 7, n° 12, 25 juin 1954, pp. 409-412.

GELLER (W.), LADUE (J.) et GLASS (J.). — Diabète insulinorésistant. *Arch. of Int. Med.*, 87, n° 1, janv. 1951, pp. 124-127.

GILBERT-DREYFUS, CHIMENE (J.) et SCHILLER. — Hypophyse et diabète. *Gazette Méd. de France*, 60, n° 13, juill. 1953, pp. 807-814.

GONZALO, MONTES, ALFONSON et MATALLANA. — Traitement du diabète sucré par l'administration d'esters phosphoriques de la thiamine (interprétation biochimique, nouvelles observations). *Anc. Soc. Biol. Bogota*, 1951, 4 avril, pp. 127-143.

GUINET (P.) et PUMMATAU. — Les hypercorticismes. *Revue du praticien*, v, n° 17, 11 juin 1951, p. 1788.

HAMPTON (A.), HUNT (W) et MULHOLLAND (H.). — Insulin-Resistance. *J.A.M.A.*, June 30, 1956, 161, n° 9, pp. 788-793.

HIMSWORTH (H.) et KERR (R.). — *Clin. Sci.*, 1940, n° 4, p. 287.

HOUSSAY (B.). — Rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des hydrates de carbone et le diabète. *Sem. des Hôp.*, 1952, n° 28, p. 2339.

HOWARD (F.), ROOT et RISEMAN. — Besoins exceptionnels en insuline et en solution saline dans le coma diabétique. *J.A.M.A.*, May 21, 1938, 110, n° 2, pp. 1730-1733.

HUBBLE (P.). — Extreme case of insulin Resistance. *J.A.M.A.*, Jan. 1955, 157, n° 5, p. 461. — *Brit. Med. J.*, oct. 30, 1954, 4895, pp. 1022-1024.

IVERSEN (M.). — Diabète et myxœdème. Trois cas illustrant l'antagonisme entre l'insuline et l'hormone thyroïdienne. *Acta Medica Scandinavia*, 1950, 137, n° 3, pp. 217-225.

KLUBERG (J.) et DARIGOTT (D.). — A case of insulin resistance treated with corticotrophin. *J. of Clin. Endocrin. and Metabol.*, May 1956, 16, n° 5, pp. 680-686.

LEPRAT (J.). — Acromégalie. *Concours Méd.*, 1955, 77, n° 41, pp. 3705-3715.

LERMAN (J.). — Insulin Resistance. The role of immunity in its production. *Am. J. M. Sc.*, 1944, 207, 354.

LONG (C.). — *Res. Publ. Ass. nerv. Ment. Dis.*, 1940, 20, p 486.

LOWELL (F.). — Immunologic studies in Insulin Resistance. III Measurement of an insulin Antagonist in the serum of an Insulin Resistant patient by the blood sugar. Crise Method in mice. *J. Clin. Invest.*, 1947, n° 26, p. 57.

LUFT (R.), QUVECRONA (H.) et SUDREN (B.). — Hypophysectomie chez l'homme : expérience dans les diabètes graves. *J. of Clin. End.*, 15, n° 4, April 1955, pp. 391-418.

MARSH (J.) et HAUGAARD. — The effect of serum from insulin resistant cases on the combination of insulin with the rat diaphragm. *J. Clin. Invest.*, 1952, n° 31, p. 107.

MARTIN (W.), MARTIN (H.), LYSTER (R.) et STROUSSE (S.). — Insulin Resistance. Critical survey of literature with a report of a case. *J. Clin. Endocr.*, May 1941, n° 1, p. 387.

MAURIAC (P.), CREYX (M.), LEVY (J.) et VERIN (H.). — Ligature de l'artère coronaire stomachique pour hématémèse. Diabète grave insulinorésistant consécutif. *J. Méd. Bordeaux et S.-O.*, n° 10, oct. 1949, p. 509.

MAURIAC (P.), BROUSTET (P.), SARIC (R.) et DE LACHAUB. — Insulinorésistance et radiothérapie dans le diabète acromégalique. *Progrès Méd.*, 1938, n° 12, 19 mars, p. 413.

MERIEL (P.), DARNAUD (C.), DENARD (Y), MOREAU (G.) et BENAZET (J.). — Un cas de diabète avec insulinorésistance vraie. *Sem. des Hôp.*, 1955, n° 6, 22 janv., p. 346.

MERKLEN (F.). — Diabètes expérimentaux : déductions physiologiques et thérapeutiques. 1 vol. (Vigot, éd.), Paris, 1952.

MERLE (E.). — L'insulinorésistance et l'hypersensibilité à l'insuline dans le diabète. Possibilité de réduire l'hypersensibilité à l'insuline par irradiation hypophysaire. *Presse Méd.*, 1949, n° 70, 5 nov., p. 1034.

— Rôle de l'hypophyse dans la pathogénie de l'insulinorésistance et de l'hypersensibilité à l'insuline au cours du diabète. *Concours Méd.*, 1951, n° 13, 31 mars, pp. 1175-1177.

MIROUZE (J.). — Le foie diabétique. Aspects hormonaux. Thèse Montpellier, 1951, n° 65. (Expansion Scient. Franç., éd.), Paris, 1951.

— Diabète stéroïdien. *Sem. des Hôp.*, 1951, n° 86, 22 nov., p. 3430.

MIRSKY (I.), PODORE (C.), WACHMAN (J.) et BROH-KAHN (R.). — The urinary excretion of insulin by normal and diabetics subjects. *J. Clin. Invest.*, 1948, n° 27, p. 515.

MOREAU (R.), BONFILS (S.), DEUIL (R.), DE TRAVERSE (F.) et HADJISSOTITIOU (G.). — Résultat de l'exploration biologique de certains diabètes insulinorésistants. *Presse Méd.*, 1952, n° 66, 18 oct., p. 1408.

MOULIS (H.). — Contribution à l'étude du diabète des acromégales. Thèse Toulouse, 1955, n° 114. 1 vol. (Impr. du Sud-Ouest), Toulouse, 1955.

NIEMEGEERS. — A propos d'un cas d'acromégalie avec diabète sucré. *Bruxelles Méd.*, 33, n° 42, 13 oct. 1953, pp. 2119-2131.

PAES (E.). — Une nouvelle preuve fonctionnelle pour établir l'indication de la radiothérapie chez les diabétiques. *Progrès Méd.*, 81, n^{os} 15-16, 10-24 août 1953, pp. 331-339.

PARIS (J.) et TAQUET (A.). — A propos d'un cas de diabète insulinorésistant. *Presse Méd.*, 59, n° 64, 13 oct. 1951, p. 1333.

PASTEUR-VALLERY-RADOT. — *Pathologie Médicale*, t. 1, pp. 730-798. Diabète, 3 vol. (Masson, éd.), Paris.

PATON (A.). — *Brit. Med. J.*, 1954, 19, p. 1438.

PATON (A.) et PETCH (C.). — *Brit. Med. J.*, 1954, 1, p. 855.

PECH (P.). — L'épreuve insuline-glucose (test d'Himsworth) et son application aux diverses formes cliniques du diabète sucré (étude de 150 observations). Thèse Toulouse, 1955, n° 72, 1 vol. (Imp. Fournier), Toulouse, 1955.

POLONOWSKI (M.). — *Biochimie Médicale* p. 374. 1 vol. (Masson, éd.), Paris, 1952.

PRESLAND (J.) et TODD (C.). — An investigation of prolonged insulin resistance in a case of diabetes mellitus. *Quart. J. Med.*, 1956, 25, April, pp. 275-284.

RACIMI (G.). — La théorie insulinienne du diabète. Thèse Paris, juill. 1951.

RAMBERT (P.). — Le diabète corticosurrénal. *Gazette Méd. de France*, 60, n° 13, juill. 1953, pp. 815-820.

— Acromégalie. *La Revue du Praticien*, 3, n° 31, 1er déc. 1953, pp. 2297-2307.

— Le syndrome de Cushing. *La Revue du Praticien*, 1953, n° 31, 1er déc., pp. 2308-2309.

— Diabète des acromégales. *Le Diabète*, 2, n° 4, juillet-août 1954, pp. 118-123.

ROOT (H.). — Insulin Resistance. *Pennsylvania M. J.*, 1954, nov., n° 57, pp. 1098-1099.

RIEU (G.). — Contribution à l'étude de l'association de l'hyperthyroïdie et du diabète sucré. Thèse Bordeaux, 1954, n° 88.

ROWNTREE (L.) et POPPITI (R.). — Diabetes insipidus, diabetes mellitus and insulin resistance with histiocytosis. *J.A.M.A.*, 156, n° 4, sept. 25, 1954, pp. 310-312.

SAITO (T.). — La sensibilité à l'insuline dans le diabète sucré. *The Tohoku J. of exper. Med.*, 57, n° 4, 25 avril 1953, pp. 393-401.

SHEPPARD (J.). — A case of diabetic coma treated with 56.000 U. insulin. *Brit. Med. J.*, 1949, n° 1, p. 576.

SHERRILL (J.) et LAWRENCE (J.). — Insulin resistance. The mecanisms involved and the influence of infection and refrigeration. *U.S. Armed Forces M. J.*, 1950, n° 1, p. 1399.

SCHNEEBERG (N.). — L'insulinorésistance d'un diabétique atténuée considérablement par l'acétate de désoxy-corticostérone. *J. Clin. Endocrin.*, nov. 1950.

SCRIVER. — Insulin resistance in diabetes complicated by hyperthyroidism. *Canad. M. A. J.*, 1948, n° 58, p. 596.

SEGALOFF (A.), GORDON (P.) et HORWITT (B.). — Traitement du virilisme surrénalien par l'acétate d'hydrocortisone. *J.A.M.A.*, 157, n° 17, 23 avril 1955, pp. 1479-1481.

SMELO (L.). — Lock of response to insulin : report of a patient treated with 5.000 U. *South. Med. J.*, 1947, n° 40, p. 333.

— Insulin resistance. *Proc. Am. Diabetes A.*, 1948, n° 8, p. 75.

— Résistance à l'insuline. *Méd. et Hygiène*, 13, 290, 10 avril 1955, pp. 135-148.

SPOONT (S.) et DYER (W). — Insulin resistance associated with local and general allergy to insulin. *J.A.M.A.*, 145, n° 8, Feb. 2, 1951, pp. 558-559.

TAGNON (R.). — L'activité corticosurrénale au cours du diabète et ses complications. *Acta Clin. Belg.*, 1953, n° 8, mars-avril, pp. 103-191.

TOBLER (R.). — Observations fondées sur les autopsies de 300 diabétiques. *Schweizerische Med. Wschr.*, 84, n° 43, 23 oct. 1954, pp. 1213-1216.

TRIANTAPHYLLIDIS (E.). — L'élimination des 11-oxystéroïdes dans le diabète sucré. *Sem. des Hôp.*, 27, n° 32, 30 avril 1951, pp. 1404-1408.

VAGUE (J.). — Conditions étiologiques et évolution générale du diabète. *Marseille Méd.*, 89, n° 9, 1952, pp. 427-434.

VERGER. — A propos d'un cas de diabète insulinorésistant chez un addisonien. Thèse Bordeaux, 1955, n° 31.

WEILL (J.) et BERNFELD (J.). — Hypothalamus et diabète. *Sem. des Hôp.*, 1952, 30 déc., p. 3963.

ZIMMERMAN. — L'insulinorésistance d'une diabétique atténuée considérablement par l'acétate de désoxy-corticostérone. *Proc. Soc. Exper. Biol.*, 1950, n° 73, p. 81.

X... — Insulin Resistant Diabetes. *Brit. Med. J.*, 1954, June 5, p. 1313.

PLAN

INTRODUCTION 13

OBSERVATIONS 15

NOTIONS PRELIMINAIRES A L'ETUDE DE L'INSULINO-RESISTANCE 21

GENERALITES SUR L'INSULINORESISTANCE 31

INSULINORESISTANCE ET DIABETE HYPOPHYSAIRE.. 45

INSULINORESISTANCE ET DIABETE STEROïDIEN 55

INSULINORESISTANCE ET DIABETE THYROïDIEN .. 63

CONCLUSIONS 67

BIBLIOGRAPHIE 69